

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права

УДК 616-018.74-008.6:616.24-002-092-036.1-053.2

ЛУКША
Александр Викторович

**ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ,
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ,
УРОВЕНЬ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ
И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ У ДЕТЕЙ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Гродно 2024

Работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Максимович Николай Андреевич,**
доктор медицинских наук, профессор,
профессор 1-й кафедры детских болезней
учреждения образования «Гродненский
государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Строгий Владимир Владимирович,**
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой пропедевтики детских
болезней учреждения образования «Белорусский
государственный медицинский университет»

Зарянкина Алла Ивановна,
кандидат медицинских наук, доцент, заведующий
кафедрой педиатрии с курсом ФПКиП учреждения
образования «Гомельский государственный
медицинский университет»

Оппонирующая организация: государственное учреждение «Республиканский
научно-практический центр «Мать и дитя»

Защита диссертации состоится 28 мая 2024 года в 12⁰⁰ на заседании совета по защите диссертаций Д 03.17.03 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» по адресу: 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80; телефон ученого секретаря: +375 152 44 81 89; e-mail: ped2grsmu@gmail.com.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан 26 апреля 2024 года.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций Д 03.17.03,
кандидат медицинских наук, доцент



Т.В.Мацюк

ВВЕДЕНИЕ

Проблема артериальной гипертензии (АГ) привлекает пристальное внимание не только терапевтов, кардиологов, но и педиатров. Это обусловлено тем, что в последние десятилетия на фоне высокой распространенности АГ среди взрослого населения (по данным STEPS 2020 – 30,8%), отмечается устойчивая тенденция к увеличению в структуре АГ доли лиц молодого возраста [Строгий В. В., 2017; Song P. et al., 2019; Томчик Н. В. и соавт., 2021]. Распространенность АГ среди детей и подростков Европейского региона ВОЗ варьирует от 2,2 до 22,0% [Lurbe E. et al., 2016].

АГ – полиэтиологическое заболевание, в развитие которого вовлечены разнообразные патогенетические механизмы, сложный комплекс которых рассматривается с позиций сердечно-сосудистого континуума [Cheang I. et al., 2022]. Эндотелиальная дисфункция как универсальный дефект сосудистой стенки считается его начальным звеном [Котюжинская С. Г. и соавт., 2017; Власов Т. Д. и соавт., 2020]. Помимо классических представлений о патогенезе АГ, исследования демонстрируют растущий интерес к изучению метаболизма серосодержащих аминокислот и их производных [Vinknes K. J. et al., 2020; Hsu C. N. et al., 2020]. Гомоцистеин – промежуточный продукт их обмена, обладает цитотоксическим действием на эндотелий сосудов, препятствуя выработке главного эндотелиального фактора релаксации – оксида азота [Снежицкий В. А. и соавт., 2011; Наумов А. В., 2013; Zhang Z. et al., 2020]. Перспективное направление современной гипертензиологии – идентификация полиморфных участков генов, ассоциированных с риском развития АГ [Evangelou E. et al., 2018; Wang Y. et al., 2019; Усова Е. И. и соавт., 2022]. Изучение влияния полиморфизмов генов синтаз оксида азота и фолатного цикла, участвующих в реализации молекулярных механизмов формирования АГ, позволит выявить наследственные тенденции к развитию заболевания, улучшить диагностику и персонализировать подход к лечению.

Несмотря на многочисленные достижения в изучении важнейших звеньев этиопатогенеза АГ, по-прежнему многие аспекты ее развития до конца не изучены. Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности данного диссертационного исследования.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Тема диссертационной работы соответствует перечню приоритетных направлений научных исследований Республики Беларусь на 2016–2020 годы, утвержденному постановлением Совета Министров Республики Беларусь

от 12.03.2015 № 190; на 2021–2025 годы, утвержденному Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156.

Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы 1-й кафедры детских болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» по теме: «Клинико-лабораторные, молекулярно-генетические и эндотелиальные прогностические признаки соматических заболеваний у детей на современном этапе» (№ государственной регистрации 20213635; срок выполнения: 01.09.2021–31.12.2025).

Цель, задачи, объект и предмет исследования

Цель исследования: разработать метод прогнозирования риска развития артериальной гипертензии у детей с высоким нормальным артериальным давлением на основании исследования вазомоторной функции эндотелия сосудов, определения активности эндотелиальной синтазы оксида азота и уровня стабильных метаболитов оксида азота, концентрации серосодержащих аминокислот и их производных, идентификации молекулярно-генетических маркеров.

Задачи исследования:

1. Проанализировать особенности вазомоторной функции эндотелия сосудов путем проведения теста с реактивной гиперемией, определения активности эндотелиальной синтазы оксида азота и уровня стабильных метаболитов оксида азота у детей с артериальной гипертензией и высоким нормальным артериальным давлением; установить взаимосвязь показателя вазомоторной функции эндотелия сосудов с лабораторными маркерами системы синтеза оксида азота и результатами суточного мониторинга артериального давления.

2. Определить уровень серосодержащих аминокислот и их производных в плазме крови в исследуемых группах детей, установить их связь с вазомоторной функцией эндотелия сосудов и риском развития артериальной гипертензии.

3. Оценить частоту встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов G894T и T786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3), полиморфизмов C677T и A1298C гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в исследуемых группах детей, выявить их взаимосвязь с активностью эндотелиальной синтазы оксида азота, уровнем стабильных метаболитов оксида азота, гомоцистеина и с риском развития артериальной гипертензии.

4. Разработать метод прогнозирования риска развития артериальной гипертензии у детей с высоким нормальным артериальным давлением на основании определения наиболее значимых прогностических критериев.

Объект исследования: пациенты с АГ; пациенты с высоким нормальным артериальным давлением (ВНАД); условно здоровые дети из групп периодического диспансерного наблюдения.

Предмет исследования: суточное мониторирование артериального давления (СМАД), вазомоторная функция (ВФ) эндотелия сосудов, система синтеза оксида азота, серосодержащие аминокислоты и их производные, генетические полиморфизмы.

Научная новизна

1. Определены особенности нарушений вазомоторной функции эндотелия сосудов у детей с АГ, выявлена связь импедансного показателя ВФ эндотелия с уровнем субстратов системы синтеза оксида азота и показателями СМАД.

2. Получены данные об изменениях уровня серосодержащих аминокислот и их производных в плазме крови у детей с АГ, установлена их взаимосвязь с показателем ВФ эндотелия сосудов и риском развития АГ.

3. Впервые у пациентов с АГ определены особенности распределения частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов G894T и T786C гена NOS3, полиморфизмов C677T и A1298C гена MTHFR, их связь с лабораторными маркерами метаболизма оксида азота и уровнем гомоцистеина. Установлена ассоциация генотипов и аллелей изучаемых полиморфных вариантов генов с риском развития АГ.

4. Разработан и внедрен в практическое здравоохранение метод определения вероятности развития АГ у детей с ВНАД, основанный на определении лабораторных критериев (уровня стабильных метаболитов оксида азота, гомоцистеина, липопротеинов высокой плотности в плазме крови) и массы тела ребенка при рождении.

Положения, выносимые на защиту

1. У детей с АГ выявляется патологическое снижение эндотелий-зависимой вазодилатации, которая проявляется выраженными нарушениями вазомоторной функции эндотелия сосудов и ассоциирована с лабораторными маркерами метаболизма оксида азота и показателями суточного мониторирования артериального давления.

2. Для детей с АГ характерно изменение уровней серосодержащих аминокислот и их производных в плазме крови, которые коррелируют с показателем вазомоторной функции эндотелия сосудов. Определение концентрации гомоцистеина и цистеинилглицина в плазме крови у детей позволяет прогнозировать вероятность развития АГ с чувствительностью – 90,2%, специфичностью – 66,7% и диагностической эффективностью – 82,1%.

3. Носительство патологического генотипа ТТ полиморфизма G894Т гена NOS3 ассоциируется с риском развития АГ. Присутствие аллели Т полиморфного варианта G894Т, генотипа ТС и аллели С полиморфизма T786С гена NOS3 у детей с АГ характеризуется снижением экспрессии eNOS и уровня NOx. Носительство доминантного варианта модели СС против СТ/ТТ полиморфизма С677Т и генотипа СС полиморфного варианта A1298С гена MTHFR повышает риск развития АГ у детей. Присутствие генотипа ТТ полиморфизма С677Т и генотипа АС полиморфизма A1298С гена MTHFR у детей с АГ характеризуется более высоким уровнем гомоцистеина в плазме крови.

4. Определение уровня стабильных метаболитов оксида азота, концентрации гомоцистеина, содержания липопротеинов высокой плотности в плазме крови и массы тела пациента при рождении у детей с ВНАД позволяет прогнозировать вероятность развития АГ в течение 1 года с чувствительностью – 85,7%, специфичностью – 85,0% и общей точностью – 85,2%.

Личный вклад соискателя ученой степени

Совместно с научным руководителем определена тема научной работы, разработан дизайн исследования. Автором при консультативной помощи научного руководителя сформулированы цель и задачи, материалы и методы, объект и предмет исследования (вклад диссертанта – 85%). Самостоятельно автором выполнен патентно-информационный поиск, проведены изучение и анализ отечественных и зарубежных литературных источников, разработана индивидуальная карта пациента и форма информированного согласия родителей (законных представителей) на участие в исследовании, проведена клиническая работа с пациентами. Автором проведена выкопировка данных из медицинской документации, сформированы группы пациентов, создана компьютерная база данных, осуществлена обработка полученных результатов с помощью методов статистического анализа (вклад диссертанта – 90%). Автором самостоятельно проведено реовазографическое исследование с последующей интерпретацией полученных данных (вклад диссертанта – 100%).

Клиническое обследование и динамическое наблюдение за пациентами осуществлялось при участии профессорско-преподавательского состава 1-й кафедры детских болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», сотрудников 5-го педиатрического отделения учреждения здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница» (Кизелевич А. И., Миклаш Н. В.) [1–А, 13–А, 32–А], вклад диссертанта – 85%.

Совместно с сотрудниками научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гродненский государственный медицинский

университет» проведено определение активности эндотелиальной синтазы оксида азота (научный сотрудник Шулика В. Р.) [3–А, 21–А, 30–А], суммарного содержания нитрат/нитритов (ведущий научный сотрудник, канд. биол. наук, доцент Гуляй И. Э.) [3–А, 29–А], концентрации серосодержащих аминокислот и их производных в плазме крови (ведущий научный сотрудник, канд. биол. наук, доцент Дорошенко Е. М.) [8–А, 9–А, 20–А, 22–А, 23–А, 35–А], молекулярно-генетическое исследование (старший научный сотрудник Горчакова О. В.) [3–А, 6–А, 16–А, 18–А, 19–А, 31–А], вклад диссертанта – 80%. Основные биохимические исследования выполнены при участии сотрудников клинико-диагностической лаборатории учреждения здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница», вклад диссертанта – 80%.

По материалам диссертационного исследования опубликованы статьи в рецензируемых научных журналах и сборниках научных работ, соответствующих требованиям пункта 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий [1–А–10–А], статьи в сборниках научных трудов и материалах конференций [11–А–23–А], тезисы докладов [24–А–34–А]. Публикации написаны лично автором [5–А, 15–А, 17–А, 25–А, 26–А, 28–А, 34–А] и в соавторстве с научным руководителем [1–А–4–А, 6–А–11–А, 13–А, 14–А, 16–А, 18–А–24–А, 27–А, 29–А–33–А, 35–А], сотрудниками учреждения здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница» [1–А, 13–А, 32–А], научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» [3–А, 6–А, 8–А, 9–А, 16–А, 18–А–23–А, 29–А–31–А, 35–А]. Долевое участие соискателя в совместных публикациях составило 80%.

Совместно с научным руководителем и сотрудниками учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» по теме диссертации разработана и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению «Метод определения вероятности развития эссенциальной [первичной] гипертензии у детей с повышенным кровяным давлением при отсутствии диагноза гипертензии» (регистрационный № 131-1122 от 21.02.2023) [35–А] – вклад соискателя 85%.

Личный вклад автора в представленной научной работе оценивается в 85%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрической практики» (Гродно, 2019); XIII Конгрессе кардиологов Республики Казахстан с международным участием «Интегрированный подход

в кардиологии: стратегия в современных реалиях» (Алматы, 2021); IX Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения молодых ученых в медицине-2022» (Гродно, 2022); IX Международном молодежном медицинском конгрессе, посвященном 125-летию юбилею ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова «Санкт-Петербургские научные чтения» (Санкт-Петербург, 2022); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии» (Рязань, 2022); итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2022); итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2023); Республиканской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Туревского Абрама Аркадьевича (Гродно, 2023); 75-й юбилейной международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины и фармации» (Витебск, 2023); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы общей и клинической биохимии-2023» (Гродно, 2023).

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность учреждений здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница», «Детская центральная городская клиническая поликлиника г. Гродно», «Ошмянская центральная районная больница», «Островецкая центральная районная клиническая больница» и в учебный процесс учреждений образования «Гродненский государственный медицинский университет», «Белорусская медицинская академия последипломного образования», что подтверждено 6 актами внедрения.

Опубликованность результатов диссертации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 35 печатных работ общим объемом 10,32 авторского листа: 10 статей общим объемом 7,02 авторского листа в рецензируемых научных изданиях, соответствующих требованиям пункта 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (9 – в журналах, 1 – в сборнике научных статей), 13 статей и 11 тезисов докладов в сборниках научных трудов и материалах конференций общим объемом 3,16 авторского листа, 1 инструкция по применению общим объемом 0,14 авторского листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на русском языке, состоит из оглавления, перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы,

аналитического обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, четырех глав с изложением собственных результатов исследования, заключения, списка использованных источников, списка публикаций соискателя ученой степени и приложений. Библиографический список включает 291 источник литературы (на русском языке – 81, на иностранном языке – 210), список публикаций соискателя ученой степени – 35 работ (34 страницы). Диссертационная работа иллюстрирована 18 рисунками (6 страниц), содержит 33 таблицы (8 страниц), включает 4 приложения (10 страниц). Полный объем диссертации – 136 страниц компьютерного текста.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели и решения сформулированных задач проведено комплексное клиническое, лабораторно-инструментальное обследование 111 детей в возрасте от 14 до 18 лет, из них: 81 пациент с повышенным артериальным давлением, госпитализированный в учреждение здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница» в период с 2019 по 2022 год и 30 условно здоровых детей. Все пациенты были включены в исследование после получения письменного информированного согласия родителей (законных представителей) и ознакомлены с протоколом клинического исследования.

Для формирования выборок были разработаны критерии включения в анализируемые группы и невключения в них.

Критерии включения в группу 1: возраст детей от 14 до 18 лет; пациенты с верифицированным диагнозом АГ (средний уровень систолического артериального давления (САД) и/или диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 95 -го перцентиля для соответствующего возраста, пола и роста для детей от 0 до 15 лет или уровень САД и/или ДАД выше 140/90 мм рт. ст. для детей 16 лет и старше); добровольное информированное согласие родителей (законных представителей) пациентов на участие в исследовании.

Критерии включения в группу 2: возраст детей от 14 до 18 лет; пациенты с ВНАД (средние значения САД и ДАД ≥ 90 -го перцентиля, но < 95 -го перцентиля для данного возраста, пола и роста для детей от 0 до 15 лет или уровень САД и/или ДАД 130-139/85-89 мм рт. ст. для детей 16 лет и старше); добровольное информированное согласие родителей (законных представителей) пациентов на участие в исследовании.

Критерии невключения в группы 1 и 2: возраст младше 14 лет и старше 18 лет; вторичная АГ; врожденные пороки сердца; заболевания почек; патология эндокринной системы (заболевания щитовидной железы,

алиментарно-конституциональное ожирение, гиперальдостеронизм, сахарный диабет); хронические соматические заболевания со стойким нарушением функции внутренних органов; сопутствующие аллергические, иммунопатологические, инфекционные и другие заболевания, способные оказать влияние на течение основного заболевания; отказ от участия в исследовании.

Критерии включения в группу 3 (группу сравнения): возраст детей от 14 до 18 лет; дети 1-2 группы здоровья; отсутствие указаний на наличие сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, по данным объективного осмотра и результатам лабораторно-инструментальных методов исследования; отсутствие сопутствующих хронических заболеваний; добровольное информированное согласие родителей (законных представителей) пациентов на участие в исследовании.

Клиническое обследование пациентов, участвовавших в исследовании, включало следующие этапы:

Первый этап (n=111): сбор жалоб и анамнеза, объективное обследование, антропометрия, оценка физического развития, анкетирование с помощью разработанной анкеты для выявления факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, данные лабораторного и инструментального обследования (электрокардиография, эхокардиография, СМАД).

Детям с повышенным артериальным давлением (n=81) для верификации диагноза АГ (МКБ-10 шифр I10) и ВНАД (МКБ-10 шифр R03.0) проводилось суточное мониторирование артериального давления (до назначения гипотензивной терапии) по общепринятой методике с использованием аппарата МЭКГ-ДП-НС-01 («ДМС Передовые Технологии», РФ). По результатам СМАД были сформированы 2 группы: группа 1 (n=51) – дети с АГ, группа 2 (n=30) – дети с ВНАД. Группа сравнения (группа 3) включала 30 условно здоровых детей из групп периодического диспансерного наблюдения.

Для оценки эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) всем детям проводилась неинвазивная функциональная проба с реактивной гиперемией с помощью аппаратно-программного комплекса «Импекард-М» («Интекард», Республика Беларусь) согласно инструкции по применению. В зависимости от степени нарушений ЭЗВД пациенты разделялись на группу с сохраненной ВФ эндотелия ($\Delta dz/dt > 12\%$), с умеренно выраженными ($12\% > \Delta dz/dt > -2\%$) и выраженными нарушениями ЭЗВД ($-2\% > \Delta dz/dt > -15\%$).

В рамках цели и задач диссертационной работы пациентам выполняли дополнительные лабораторные исследования.

Качественное определение котинина (основного метаболита никотина) в моче проводилось методом иммунохроматографического анализа с использованием полосок «ИммуноХром-КОТИНИН-Экспресс» (РФ).

Уровень стабильных метаболитов оксида азота (NOx) в плазме крови оценивали спектрофотометрическим методом по суммарному уровню нитрат/нитритов по общепринятой методике [Bryan N. S., 2007].

Количественное определение уровня эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) в плазме крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием набора «Human NOS3/eNOS» согласно инструкции изготовителя тест-систем (FineTest, Китай).

Содержание серосодержащих аминокислот и их производных в плазме крови определялось методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе Agilent 1200 [Дорошенко Е. М. и соавт., 2017].

Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов G894T и T786C гена NOS3, C677T и A1298C гена MTHFR проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени» на амплификаторе Rotor Gene Q5 plex HRM (Германия) в соответствии с протоколами реакции фирмы производителя ООО «Синтол» и компании ООО НПФ «Литех» (РФ) к указанным полиморфизмам.

На втором этапе в группе 2 (n=30) с целью установления количества детей, у которых ВНАД трансформировалось в АГ, проводилось проспективное наблюдение в течение 1 года.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакетов статистических программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США) и «RStudio» (с версией языка «R» – 4.2). Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Пациенты исследуемых групп на момент включения в исследование были сопоставимы по возрасту. Медиана возраста обследованных детей – 15,2 (14,0; 16,5) года. Медиана возраста пациентов группы 1 равнялась 15,5 (14,6; 16,8) года, группы 2 – 15,1 (14,0; 16,2) года, группы сравнения – 14,6 (14,0; 16,9) года.

В половом распределении обследуемых детей преобладали мальчики – 69,4% ($\chi^2=33,32$, $p < 0,001$), девочки составили 30,6%. Группа детей с АГ ($\chi^2=27,04$, $p < 0,001$) и ВНАД ($\chi^2=9,60$, $p=0,02$) характеризовалась преобладанием лиц мужского пола, группа 3 – сопоставима по полу ($\chi^2=2,40$, $p > 0,05$).

Возраст дебюта повышенного артериального давления у детей группы 1 – 13,8 (12,8; 14,9) года, группы 2 – 13,9 (12,9; 14,9) года ($p > 0,05$).

Основные результаты исследования

При определении степени выраженности нарушений ЭЗВД по результатам окклюзионной пробы в тесте с реактивной гиперемией установлено, что среди детей с АГ в 78,4% случаев регистрировались

выраженные нарушения ВФ эндотелия, в 21,6% – умеренно выраженные. В группе пациентов с ВНАД в 96,7% случаев преобладали умеренно выраженные изменения ЭЗВД, в 3,3% случаев – ЭЗВД не была нарушена. Группа сравнения характеризовалась сохраненной ЭЗВД. Установлено, что у детей с АГ наиболее часто обнаруживались выраженные нарушения ВФ эндотелия по сравнению с группой детей с ВНАД ($\chi^2=80,00$, $p<0,001$) и группой сравнения ($\chi^2=80,00$, $p<0,001$). В группе пациентов с ВНАД преобладали умеренно выраженные изменения ЭЗВД по сравнению с группой детей с АГ ($\chi^2=16,20$, $p<0,001$) и группой сравнения ($\chi^2=45,49$, $p<0,001$).

При анализе состояния эндотелий-зависимых механизмов вазодилатации по результатам теста с реактивной гиперемией у обследованных детей установлено, что импедансный показатель ВФ эндотелия ($\Delta dz/dt$, %) у пациентов с АГ равнялся -7,2 (-9,9; -3,1)%, у детей с ВНАД – 5,5 (3,3; 7,4)%, что достоверно ниже, чем у детей из группы сравнения – 19,6 (14,9; 26,1)% ($p<0,001$; $p<0,001$, соответственно).

При анализе результатов СМАД в зависимости от степени ЭЗВД установлено, что среди детей с выраженными нарушениями ВФ эндотелия регистрируются статистически достоверно высокие средние значения САД – 134,1 (125,7; 137,0) мм рт. ст. ($p=0,007$), ДАД – 77,4 (72,9; 80,6) мм рт. ст. ($p=0,008$), гипертонического индекса времени (ГИВ) САД – 63,2 (39,9; 75,0)% ($p=0,001$), ГИВ ДАД – 32,4 (19,2; 48,4)% ($p=0,01$), гипертонического нормированного индекса площади (ГИПН) САД – 6,6 (3,7; 10,9) мм рт. ст. ($p=0,008$), ГИПН ДАД – 2,6 (1,0; 4,1) мм рт. ст. ($p=0,008$) в сравнении с пациентами без нарушения ЭЗВД, у которых средние значения составили: САД – 119,5 (113,4; 122,3) мм рт. ст., ДАД – 68,9 (67,4; 69,6) мм рт. ст., ГИВ САД – 14,0 (6,7; 18,5)%, ГИВ ДАД – 9,5 (8,5; 10,5)%, ГИПН САД – 1,8 (0,2; 3,3) мм рт. ст., ГИПН ДАД – 0,2 (0,2; 0,3) мм рт. ст., соответственно. Показано, что в группе детей с умеренно выраженными нарушениями средние величины САД – 122,9 (118,1; 130,1) мм рт. ст. ($p<0,001$), ДАД – 71,4 (66,3; 76,0) мм рт. ст. ($p=0,001$), ГИВ САД – 29,7 (15,3; 55,5)% ($p<0,001$), ДАД – 16,9 (9,6; 34,1)% ($p=0,01$), ГИПН САД – 3,0 (0,7; 7,0) мм рт.ст. ($p=0,001$) достоверно ниже, чем у детей с выраженными нарушениями ЭЗВД.

Корреляционный анализ выявил отрицательные взаимосвязи между показателем $\Delta dz/dt$ и средним уровнем САД ($r=-0,44$, $p<0,001$), ДАД ($r=-0,43$, $p<0,001$), ГИВ САД ($r=-0,49$, $p<0,001$), ГИВ ДАД ($r=-0,39$, $p<0,001$), ГИПН САД ($r=-0,39$, $p<0,001$) и ГИПН ДАД ($r=-0,31$, $p=0,003$).

Медиана уровня eNOS у пациентов группы 1 равнялась 480,3 (400,0; 617,9) нг/л, в группе 2 – 569,8 (493,0; 709,4) нг/л, у детей группы 3 – 638,4 (516,9; 701,0) нг/л. Установлено, что у детей с АГ активность eNOS была значительно ниже, чем у детей группы сравнения ($p=0,03$).

Медиана уровня NOx у детей с АГ составила 20,3 (16,9; 22,3) мкмоль/л, в группе детей с ВНАД – 18,1 (15,6; 21,0) мкмоль/л, в группе сравнения – 21,4 (18,0; 26,9) мкмоль/л. Анализ уровня NOx выявил статистически значимые различия между пациентами с АГ и группой 3 ($p=0,04$), пациентами с ВНАД и группой 3 ($p=0,004$).

При сравнении активности eNOS и уровня NOx в зависимости от ЭЗВД установлено, что у детей с выраженными нарушениями ЭЗВД активность eNOS – 476,1 (400,0; 595,1) нг/л – значительно ниже, чем среди детей с нормальной ВФ эндотелия – 633,6 (496,5; 674,5) нг/л ($p=0,02$). Уровень NOx у детей с выраженными нарушениями ЭЗВД – 20,3 (17,1; 22,2) мкмоль/л ($p=0,05$) и умеренно выраженными – 18,1 (16,1; 21,0) мкмоль/л ($p=0,007$) статистически достоверно ниже, чем у детей с сохраненной ЭЗВД – 21,0 (18,0; 26,9) мкмоль/л. Установлены положительные корреляционные взаимосвязи показателя $\Delta dz/dt$ с активностью eNOS ($r=0,30$, $p=0,006$) и с уровнем NOx ($r=0,59$, $p<0,001$).

Статистический анализ содержания серосодержащих аминокислот и их производных – метионина (МТ), гомоцистеина (ГЦ), цистеина (ЦТ), γ -глутамилцистеина (γ -ГЦ), цистеинилглицина (ЦГ), глутатиона (ГТ) и таурина (ТР) в плазме крови у детей в зависимости от исследуемых групп представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Содержание серосодержащих аминокислот и их производных в плазме крови у пациентов исследуемых групп, Me (Q_{25} ; Q_{75})

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
МТ, мкмоль/л	25,0 (19,7; 35,8)*	31,5 (22,8; 37,6)#	20,2 (18,6; 26,3)
ГЦ, мкмоль/л	9,5 (6,4; 10,4)*	7,8 (6,5; 10,4)#	5,3 (4,6; 6,2)
ЦТ, мкмоль/л	109,8 (81,8; 180,2)*	126,3 (76,2; 209,5)#	93,8 (64,8; 106,4)
γ -ГЦ, мкмоль/л	4,5 (3,8; 5,5)	4,8 (4,2; 6,1)#	4,2 (3,4; 4,7)
ЦГ, мкмоль/л	14,0 (12,2; 18,4)*	14,9 (10,8; 17,9)#	10,0 (9,1; 12,4)
ГТ, мкмоль/л	3,7 (3,1; 4,8)	3,7 (3,3; 4,0)	3,3 (2,8; 4,0)
ТР, мкмоль/л	40,1 (30,8; 48,5)*	37,5 (27,1; 51,2)	45,4 (40,9; 52,6)

Примечания

1 * – статистически значимые различия при сравнении с группой 3, $p<0,05$.

2 # – статистически значимые различия при сравнении с группой 3, $p<0,05$.

Установлено, что у детей с АГ наблюдалось статистически значимое увеличение концентраций МТ ($p=0,02$), ГЦ ($p<0,001$), ЦТ ($p=0,005$), ЦГ ($p=0,001$), снижение – уровня ТР ($p=0,03$) в плазме крови по сравнению с группой 3. Получены статистически значимые различия в содержании МТ ($p=0,002$), ГЦ ($p<0,001$), ЦТ ($p=0,02$), γ -ГЦ ($p=0,01$), ЦГ ($p=0,002$) между

пациентами групп 2 и 3. Достоверных различий в концентрации изучаемых серосодержащих аминокислот между группами 1 и 2 не установлено ($p > 0,05$).

При анализе уровня серосодержащих аминокислот и их производных в зависимости от степени ЭЗВД имело место достоверное увеличение содержания МТ – 25,4 (20,3; 34,9) мкмоль/л ($p=0,03$), ГЦ – 9,7 (6,9; 10,3) мкмоль/л ($p < 0,001$), ЦТ – 112,5 (87,4; 176,9) мкмоль/л ($p=0,01$), ЦГ – 14,4 (12,6; 18,8) мкмоль/л ($p=0,0002$), ГТ – 3,7 (3,2; 4,9) мкмоль/л ($p=0,02$), снижение ТР – 41,5 (31,0; 49,0) мкмоль/л ($p=0,03$) в плазме крови у детей с выраженными нарушениями степени ЭЗВД по сравнению с пациентами с нормальной ВФ эндотелия, у которых уровень МТ составил 20,4 (18,6; 26,5) мкмоль/л, ГЦ – 5,5 (4,6; 6,4) мкмоль/л, ЦТ – 95,0 (64,8; 109,2) мкмоль/л, ЦГ – 10,1 (9,1; 13,0) мкмоль/л, ГТ – 3,3 (2,8; 4,0) мкмоль/л, ТР – 45,6 (40,9; 58,1) мкмоль/л, соответственно. Установлено, что уровни МТ ($p=0,009$), ГЦ ($p < 0,001$), ЦТ ($p=0,04$), ЦГ ($p=0,001$) характеризовались увеличением, ТР – снижением ($p=0,01$) при сравнении детей с умеренно выраженными нарушениями и с сохраненной ЭЗВД. Выявлена отрицательная корреляционная связь $\Delta dz/dt$ с уровнями ГЦ ($r=-0,47$, $p < 0,001$) и ЦГ ($r=-0,31$, $p < 0,001$).

На основании определения уровня серосодержащих аминокислот и их производных рассчитано регрессионное уравнение для определения вероятности развития АГ (формула 1):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(0,531x[Hcy]+0,223x[CysGly]-6,003)}} \quad (1)$$

где p – вероятность развития АГ;

e – основание натурального логарифма ($e=2,718$);

Hcy – концентрация гомоцистеина в плазме крови, мкмоль/л;

$CysGly$ – концентрация цистеинилглицина, мкмоль/л.

При расчетном значении $p \geq 0,44$ разработанное уравнение позволяет прогнозировать высокую вероятность развития АГ с чувствительностью – 90,2%, специфичностью – 66,7% и диагностической эффективностью – 82,1%. Площадь под ROC-кривой – 0,87 (95% ДИ: 0,79-0,95).

Результаты генотипирования по полиморфизмам G894T и T786C гена NOS3 показали, что группа детей с АГ характеризовалась преобладанием генотипа GG ($\chi^2=18,6$, $p < 0,001$) и аллели G ($\chi^2=29,6$, $p < 0,001$) полиморфизма G894T гена NOS3, генотипа TC ($\chi^2=21,3$, $p < 0,001$) и аллели T ($\chi^2=12,41$, $p < 0,001$) полиморфизма T786C гена NOS3. Присутствие в генотипе патологической аллели T полиморфизма G894T гена NOS3 у детей с АГ ассоциировано со снижением активности eNOS – 433,1 (327,5; 720,5) нг/л и уровня NOx – 16,6 (16,1; 22,2) мкмоль/л по сравнению с носителями аллели T

среди группы сравнения (657,0 (644,4; 775,0) нг/л, $p=0,04$; 21,1 (18,7; 24,8) мкмоль/л, $p=0,02$, соответственно). Носительство гетерозиготного генотипа ТС ($p=0,002$) и аллели С ($p=0,01$) полиморфизма Т786С гена NOS3 у детей с АГ характеризуется низким уровнем NOx по сравнению с группой 3. Риск развития АГ повышен в 1,8 раза ($OR=1,8$; 95% ДИ 1,45-2,24) у детей с генотипом ТТ полиморфизма G894Т гена NOS3, в то же время присутствие рецессивного варианта модели GG/GT против ТТ в генотипе снижает риск развития АГ у детей ($OR=0,55$; 95% ДИ 0,44-0,68).

При определении частоты генотипов и аллелей полиморфных вариантов С677Т и А1298С гена MTHFR установили, что группа детей с АГ характеризовалась преобладанием генотипа СТ ($\chi^2=27,2$, $p<0,001$) и аллели С ($\chi^2=23,1$, $p<0,001$) полиморфизма С677Т гена MTHFR, генотипа АА ($\chi^2=19,5$, $p<0,001$) и аллели А ($\chi^2=33,2$, $p<0,001$) полиморфизма А1298С гена MTHFR. Присутствие мутантного генотипа ТТ полиморфизма С677Т гена MTHFR у детей с АГ ассоциировано с повышенной концентрацией ГЦ по сравнению с группой 3 ($p<0,001$). Наиболее высокий уровень ГЦ наблюдался у детей с АГ при носительстве генотипа АС ($p=0,02$), у детей с ВНАД – генотипа СС полиморфизма А1298С гена MTHFR ($p=0,04$). Риск развития АГ возрастает в 1,9 раза ($OR=1,9$; 95% ДИ 1,00-3,62) при носительстве доминантного варианта модели СС против СТ/ТТ полиморфизма С677Т и повышен в 2,45 раза ($OR=2,45$; 95% ДИ 1,74-3,43) при наличии патологического генотипа СС полиморфизма А1298С гена MTHFR среди пациентов с ВНАД.

С целью разработки метода определения вероятности развития АГ у детей с ВНАД выполнен статистический анализ с построением и фильтрацией всех возможных моделей, пошаговой селекцией комбинации предикторов с оптимальными параметрами модели, построено уравнение бинарной регрессии с логит-функцией связи (формула 2):

$$Z = b_0 + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + b_3 \times X_3 + b_4 \times X_4, \quad (2)$$

где Z – вероятность развития АГ;

константа $b_0 = -11,8761$;

коэффициент $b_1 = -0,5014$;

коэффициент $b_2 = 0,1939$;

коэффициент $b_3 = 6,4168$;

коэффициент $b_4 = 0,0031$;

X_1 – уровень NOx в плазме крови, мкмоль/л;

X_2 – содержание гомоцистеина в плазме крови, мкмоль/л;

X_3 – уровень липопротеинов высокой плотности в плазме крови, ммоль/л;

X_4 – масса тела при рождении, г.

При значении $Z \geq 0,2674$ принимается решение об отнесении испытуемого к группе высокого риска развития АГ в течение 1 года. Чувствительность метода составляет 85,7%, специфичность – 85,0%, общая точность – 85,2%. Площадь под ROC-кривой – 0,936 (95% ДИ: 0,837-1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. У пациентов с АГ выявлено снижение эндотелий-зависимой вазодилатации, которая у 78,4% детей проявляется выраженными нарушениями ВФ эндотелия, у 21,6% – умеренно выраженными изменениями. В группе пациентов с ВНАД в 96,7% случаев отмечались начальные изменения вазомоторной функции эндотелия. Импедансный показатель вазомоторной функции эндотелия у детей с АГ составил -7,2 (-9,9; -3,1)%, у детей с ВНАД – 5,5 (3,3; 7,4)%, что достоверно ниже, чем у детей из группы сравнения – 19,6 (14,9; 26,1)% ($p < 0,001$; $p < 0,001$, соответственно). Для детей с АГ характерны изменения в системе метаболизма оксида азота, характеризующиеся снижением активности eNOS – 480,3 (400,0; 617,9) нг/л ($p = 0,03$) и уровня NOx – 20,3 (16,9; 22,3) мкмоль/л ($p = 0,04$) в плазме крови по отношению к группе сравнения, у которых уровень eNOS составил 638,4 (516,9; 701,0) нг/л, NOx – 21,4 (18,0; 26,9) мкмоль/л, соответственно. В зависимости от степени нарушений ЭЗВД установлено, что активность eNOS – 476,1 (400,0; 595,1) нг/л ($p = 0,02$) и уровень NOx – 20,3 (17,1; 22,2) мкмоль/л ($p = 0,05$) среди детей с выраженными нарушениями ЭЗВД значительно ниже, чем среди детей с нормальной ВФ эндотелия, у которых eNOS – 633,6 (496,5; 674,5) нг/л, NOx – 21,0 (18,0; 26,9) мкмоль/л, соответственно. Установлена корреляционная взаимосвязь показателя $\Delta dz/dt$ с уровнем субстратов системы синтеза оксида азота – eNOS ($r = 0,30$, $p = 0,006$) и NOx ($r = 0,59$, $p < 0,001$), с результатами СМАД – средним уровнем САД ($r = -0,44$, $p < 0,001$), ДАД ($r = -0,43$, $p < 0,001$), ГИВ САД ($r = -0,49$, $p < 0,001$), ГИВ ДАД ($r = -0,39$, $p < 0,001$), ГИПН САД ($r = -0,39$, $p < 0,001$) и ГИПН ДАД ($r = -0,31$, $p = 0,003$) [4–А, 17–А, 21–А, 25–А, 26–А, 28–А–30–А, 32–А].

2. У детей с АГ содержание МТ ($p = 0,02$), ГЦ ($p < 0,001$), ЦТ ($p = 0,005$) и ЦГ ($p = 0,001$) в плазме крови статистически выше, ТР – ниже ($p = 0,03$) относительно группы сравнения. Прогрессирование степени ЭЗВД у детей с АГ сопровождается увеличением концентрации МТ – 25,4 (20,3; 34,9) мкмоль/л ($p = 0,03$), ГЦ – 9,7 (6,9; 10,3) мкмоль/л ($p < 0,001$), ЦТ – 112,5 (87,4; 176,9) мкмоль/л ($p = 0,01$), ЦГ – 14,4 (12,6; 18,8) мкмоль/л ($p = 0,0002$), ГТ – 3,7 (3,2; 4,9) мкмоль/л ($p = 0,02$), снижением ТР – 41,5 (31,0; 49,0) мкмоль/л ($p = 0,03$) в плазме крови по сравнению с пациентами с нормальной ВФ эндотелия, у которых уровень МТ составил 20,4 (18,6; 26,5) мкмоль/л, ГЦ – 5,5 (4,6; 6,4) мкмоль/л,

ЦТ – 95,0 (64,8; 109,2) мкмоль/л, ЦГ – 10,1 (9,1; 13,0) мкмоль/л, ГТ – 3,3 (2,8; 4,0) мкмоль/л, ТР – 45,6 (40,9; 58,1) мкмоль/л, соответственно. Установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между показателем $\Delta dz/dt$ и уровнем ГЦ ($r=-0,47$, $p<0,001$). Определение концентрации ГЦ и ЦГ в плазме крови у детей позволяет прогнозировать вероятность развития АГ с чувствительностью – 90,2%, специфичностью – 66,7% и диагностической эффективностью – 82,1% [5–А, 8–А, 9–А, 20–А, 22–А, 23–А, 26–А, 33–А, 34–А].

3. Группа детей с АГ характеризовалась преобладанием генотипа GG ($\chi^2=18,6$, $p<0,001$) и аллели G ($\chi^2=29,6$, $p<0,001$) полиморфизма G894T гена NOS3, генотипа TC ($\chi^2=21,3$, $p<0,001$) и аллели T ($\chi^2=12,41$, $p<0,001$) полиморфизма T786C гена NOS3. Присутствие в генотипе мутантной аллели T полиморфизма G894T гена NOS3 у детей с АГ ассоциировано со снижением экспрессии eNOS – 433,1 (327,5; 720,2) нг/л и уровня NOx – 16,6 (16,1; 22,0) мкмоль/л по сравнению с носителями аллели T в группе сравнения (657,0 (644,4; 775,0) нг/л, $p=0,04$; 21,1 (18,7; 24,8) мкмоль/л, $p=0,02$, соответственно). Группа детей с АГ характеризовалась более низким уровнем NOx при наличии генотипа TC – 18,3 (16,1; 22,0) мкмоль/л и мутантной аллели C полиморфизма T786C гена NOS3 – 17,0 (10,3; 23,6) мкмоль/л по сравнению с носителями генотипа TC и аллели C в группе сравнения (28,4 (20,3; 38,3) мкмоль/л, $p=0,002$; 19,0 (15,7; 24,1) мкмоль/л, $p=0,01$, соответственно). Пациенты – носители патологического генотипа TT полиморфизма G894T гена NOS3 имеют в 1,8 раза (95% ДИ 1,45-2,24) выше риск развития АГ, в то же время присутствие рецессивного варианта модели GG/GT против TT в генотипе снижает риск развития АГ (OR=0,55; 95% ДИ 0,44-0,68) [3–А, 6–А, 16–А, 27–А, 31–А].

Группа детей с АГ характеризовалась преобладанием генотипа СТ ($\chi^2=27,2$, $p<0,001$) и аллели С ($\chi^2=23,1$, $p<0,001$) полиморфизма С677Т гена МТНFR, генотипа АА ($\chi^2=19,5$, $p<0,001$) и аллели А ($\chi^2=33,2$, $p<0,001$) полиморфизма А1298С гена МТНFR. Патологический генотип ТТ полиморфного варианта С677Т гена МТНFR у детей с АГ ассоциирован с повышенной концентрацией ГЦ по отношению к генотипу ТТ в группе сравнения ($p<0,001$). Присутствие генотипа АС у детей с АГ и мутантного генотипа СС полиморфизма А1298С гена МТНFR у детей с ВНАД характеризуется более высоким уровнем ГЦ ($p=0,02$; $p=0,04$, соответственно). Риск развития АГ возрастает в 1,9 раза (OR=1,9; 95% ДИ 1,00-3,62) при носительстве доминантного варианта модели СС против СТ/ТТ полиморфизма С677Т и повышен в 2,45 раза (OR=2,45; 95% ДИ 1,74-3,43) при наличии патологического генотипа СС полиморфизма А1298С гена МТНFR среди пациентов с ВНАД [5–А, 18–А, 19–А].

4. Наиболее значимые прогностические факторы, ассоциированные с риском развития АГ у детей с ВНАД – уровень стабильных метаболитов оксида азота, концентрация гомоцистеина, содержание липопротеинов высокой плотности в плазме крови и масса тела пациента при рождении – позволяют прогнозировать вероятность развития АГ у детей с ВНАД в течение 1 года с чувствительностью – 85,7%, специфичностью – 85,0% и общей точностью – 85,2% [1–А, 2–А, 7–А, 10–А–15–А, 24–А, 35–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Для оценки риска развития артериальной гипертензии у детей с высоким нормальным артериальным давлением рекомендуется использовать предложенную модель, основанную на определении уровня стабильных метаболитов оксида азота, концентрации гомоцистеина, содержания липопротеинов высокой плотности в плазме крови и массы тела пациента при рождении, что позволит выявить детей группы высокого риска, своевременно проводить медицинскую профилактику и дифференцированную терапию на основе определения персонифицированного риска развития АГ [35–А, акты о внедрении результатов научных исследований в лечебную практику учреждений здравоохранения г. Гродно, г. Ошмяны, г. Островец и в учебный процесс учреждений образования «Гродненский государственный медицинский университет», «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (приложения Б, В)].

2. При отнесении испытуемого к группе высокого риска – дальнейшее обследование и лечение рекомендуется проводить согласно отраслевым стандартам обследования и лечения детей с кардиоревматологической патологией в амбулаторно-поликлинических условиях (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.09.2003 № 156), к группе низкого риска – мероприятия медицинской профилактики рекомендуется проводить согласно Инструкции о порядке проведения диспансеризации взрослого и детского населения Республики Беларусь (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.08.2023 № 125) [35–А, акты о внедрении результатов научных исследований в лечебную практику учреждений здравоохранения г. Гродно, г. Ошмяны, г. Островец и в учебный процесс учреждений образования «Гродненский государственный медицинский университет», «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (приложения Б, В)].

3. Возможность расчета реализована посредством QR-кода на онлайн-калькулятор, который размещен в открытом доступе на веб-сайте учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».



СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК Республики Беларусь

1–А. Максимович, Н. А. Эпидемиология артериальной гипертензии у детей Гродненской области за пятилетний период / Н. А. Максимович, А. В. Лукша, А. И. Кизелевич // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2019. – Т. 17, № 3. – С. 303–307.

2–А. Максимович, Н. А. Артериальная гипертензия и факторы риска у детей: обзор литературы / Н. А. Максимович, А. В. Лукша // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2020. – Т. 18, № 5. – С. 523–531.

3–А. Влияние полиморфизмов 894G/T и T786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота на уровень продуктов их экспрессии – eNOS и NO у детей с артериальной гипертензией / А. В. Лукша [и др.] // Практик. медицина. – 2022. – Т. 20, № 7. – С. 46–51.

4–А. Лукша, А. В. Состояние вазомоторной функции эндотелия у детей с артериальной гипертензией / А. В. Лукша, Н. А. Максимович // Педиатрия. Вост. Европа. – 2022. – Т. 10, № 4. – С. 489–499.

5–А. Лукша, А. В. Ассоциация полиморфизмов A1298C и C677T гена MTHFR и уровень гомоцистеина у детей с артериальной гипертензией / А. В. Лукша // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 67–75.

6–А. Лукша, А. В. Носительство полиморфных вариантов G894T и T786C гена эндотелиальной NO-синтазы в реализации артериальной гипертензии у детей / А. В. Лукша, Н. А. Максимович, О. В. Горчакова // Мед. новости. – 2023. – № 1. – С. 60–63.

7–А. Лукша, А. В. Определение вероятности развития артериальной гипертензии у детей с высоким нормальным артериальным давлением / А. В. Лукша, Н. А. Максимович, А. В. Копыцкий // Кардиология в Беларуси. – 2023. – Т. 15, № 3. – С. 323–332.

8–А. Лукша, А. В. Функциональное состояние эндотелия сосудов при гипергомоцистеинемии у детей с артериальной гипертензией / А. В. Лукша, А. В. Наумов, Н. А. Максимович // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2023. – Т. 21, № 1. – С. 40–45.

9–А. Серосодержащие аминокислоты и риск развития артериальной гипертензии у детей / А. В. Лукша [и др.] // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2023. – Т. 21, № 2. – С. 179–184.

Статьи в рецензируемых сборниках научных работ

10–А. Максимович, Н. А. Котинин как объективный критерий диагностики статуса курения у детей / Н. А. Максимович, А. В. Лукша

// Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины : сб. науч. ст. / Гродн. гос. мед. ун-т. – Гродно, 2020. – Т. 10. – С. 103–111.

Статьи в сборниках научных трудов и материалах конференций

11–А. Максимович, Н. А. Анализ возрастной структуры артериальной гипертензии, как управляемого фактора риска, среди госпитализированных детей за пятилетний период [Электронный ресурс] / Н. А. Максимович, А. В. Лукша // Актуальные вопросы педиатрической практики : сб. материалов науч.-практ. конф. посвящ. 40-летию педиатр. фак., Гродно, 23 окт. 2019 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; под ред. Н. С. Парамоновой. – Гродно, 2019. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

12–А. Лукша, А. В. Структура заболеваемости артериальной гипертензией у детей в Гродненской области [Электронный ресурс] / А. В. Лукша, А. В. Слонимская, Ю. К. Шором // Современные достижения молодых ученых в медицине 2019 : сб. материалов VI Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 29 нояб. 2019 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2019. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

13–А. Максимович, Н. А. Артериальная гипертензия у детей: современная эпидемиологическая ситуация / Н. А. Максимович, А. В. Лукша, А. И. Кизелевич // Modern Science. – 2020. – № 5-3. – С. 450–454.

14–А. Лукша, А. В. Роль котинина в диагностике статуса курения у детей с повышенным артериальным давлением [Электронный ресурс] / А. В. Лукша, Н. А. Максимович // Современные технологии в медицинском образовании : материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию Белорус. гос. мед. ун-та, Минск, 1-5 нояб. 2021 г. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. – Минск, 2021. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

15–А. Лукша, А. В. Взаимосвязь факторов риска с вероятностью развития артериальной гипертензии у детей [Электронный ресурс] / А. В. Лукша // Современные достижения молодых ученых в медицине-2022 : сб. материалов IX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 25 нояб. 2022 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2022. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

16–А. Лукша, А. В. Встречаемость генотипов и аллелей полиморфных вариантов G894T и T786C гена NOS3 среди здоровых детей [Электронный ресурс] / А. В. Лукша, Н. А. Максимович, О. В. Горчакова // Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 85-летию со дня рождения профессора Борисюка Михаила Владимировича, 17 февраля 2022 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. В. Воробьев (отв. ред.), В. В. Зинчук,

В. Н. Хильманович. – Гродно, 2022. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

17–А. Лукша, А. В. Зависимость клинических проявлений артериальной гипертензии от степени выраженности дисфункции эндотелия у детей / А. В. Лукша // Студенческая медицинская наука XXI века. VII Форум молодежных научных обществ : материалы XXII междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых и VII Форума молодеж. науч. обществ, Витебск, 26-27 окт. 2022 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; под ред. А. Т. Щастного. – Витебск, 2022. – С. 1022–1025.

18–А. Лукша, А. В. Частота встречаемости мутации С677Т гена MTHFR у детей с артериальной гипертензией [Электронный ресурс] / А. В. Лукша, Н. А. Максимович, О. В. Горчакова // Современные достижения молодых ученых в медицине – 2022 : сб. материалов IX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 25 нояб. 2022 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2022. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

19–А. Лукша, А. В. Генетический полиморфизм А1298С гена MTHFR и риск развития артериальной гипертензии у детей [Электронный ресурс] / А. В. Лукша, О. В. Горчакова, Н. А. Максимович // Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Туревского Абрама Аркадьевича, 27-28 апреля 2023 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2022. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

20–А. Лукша, А. В. Изменение уровня серосодержащих аминокислот в зависимости от степени нарушений вазомоторной функции эндотелия у детей с артериальной гипертензией / А. В. Лукша [и др.] // Наука и практика в медицине : сб. материалов всерос. образоват. форума, Благовещенск, 19-21 апр. 2023 г. / Амур. гос. мед. акад. ; редкол.: Т. В. Заболотских [и др.]. Благовещенск, 2023. – С. 282–284.

21–А. Лукша, А. В. Оценка уровня активности eNOS в зависимости от типа постокклюзионной реакции у детей с артериальной гипертензией / А. В. Лукша, Н. А. Максимович, В. Р. Шулика // Современная медицина: взгляд молодого врача : материалы I Междунар. науч.-практ. конф. для ординаторов и молодых ученых, Курск, 16-17 мая 2023 г. : в 2 т. / Курс. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Лазаренко [и др.]. – Курск, 2023. – Т. 1. – С. 322–324.

22–А. Роль гомоцистеина и цистеинилглицина в прогнозировании вероятности развития артериальной гипертензии у детей [Электронный ресурс] / А. В. Лукша [и др.] // Актуальные проблемы общей и клинической биохимии – 2023 : сб. материалов респ. науч.-практ. конф., Гродно, 26 мая 2023 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. В. Лелевич [и др.]. – Гродно, 2023. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

23–А. Содержание серосодержащих аминокислот и их производных в плазме крови у детей с артериальной гипертензией [Электронный ресурс] / А. В. Лукша [и др.] // Актуальные проблемы общей и клинической биохимии – 2023 : сб. материалов респ. науч.-практ. конф., Гродно, 26 мая 2023 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. В. Лелевич [и др.]. – Гродно, 2023. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

Тезисы докладов

24–А. Лукша, А. В. Определение метаболитов никотина (котинина) в моче у детей с артериальной гипертензией / А. В. Лукша, Н. А. Максимович // XVII Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2021: новое в диагностике и лечении» : сб. тез., 17-18 марта 2021 г. / Рос. мед. об-во по артер. гипертензии [и др.]. – М., 2021. – С. 24–25.

25–А. Лукша, А. В. Изменение уровня монооксида азота в зависимости от типа постокклюзионной реакции у детей с артериальной гипертензией / А. В. Лукша // Санкт-Петербургские научные чтения-2022 : сб. тез. / Первый С.-Петерб. гос. мед. ун-т ; отв. ред. Н. А. Гавришева. – СПб., 2022. – С. 242–243.

26–А. Лукша, А. В. Концентрация гомоцистеина и уровень стабильных метаболитов оксида азота в крови у детей с повышенным артериальным давлением / А. В. Лукша // Тезисы конференции, посвященной 10-летию педиатрического факультета Рязанского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова / Ряз. гос. мед. ун-т. – Рязань, 2022. – С. 55–56.

27–А. Лукша, А. В. Особенности распределения полиморфизма G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота у детей с повышенным артериальным давлением / А. В. Лукша, Н. А. Максимович // Международная конференция «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2022 : 19–20 окт. 2022 г. : гибрид. формат : [тезисы] / Евраз. ассоц. кардиологов [и др.]. – [Б. м.], 2022. – С. 58–59.

28–А. Лукша, А. В. Особенности эндотелий-зависимой дилатации сосудов у детей с артериальной гипертензией / А. В. Лукша // Сборник тезисов VIII Московского городского съезда педиатров с межрегиональным и международным участием «Трудный диагноз в педиатрии». – Москва, 23-25 ноября 2022. – С.31.

29–А. Лукша, А. В. Уровень стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови у детей с артериальной гипертензией / А. В. Лукша, Н. А. Максимович, И. Э. Гуляй // XVIII Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2022: диагностика и лечение в пандемию COVID-19» : сб. тез., 16-17 марта 2022 г. / Рос. мед. об-во по артер. гипертензии [и др.]. – М., 2022. – С. 49–50.

30–А. Лукша, А. В. Уровень эндотелиальной синтазы оксида азота в плазме крови у детей с артериальной гипертензией [Электронный ресурс] / А. В. Лукша, Н. А. Максимович, В. Р. Шулика // Кардиология в Беларуси. – 2022. – Т. 14, № 5. – Электрон. прил. : Тезисы докладов конгресса с международным участием «Инновационная кардиология», Минск, 20–21 октября 2022 года. – Режим доступа: https://recipe.by/wp-content/uploads/woocommerce/uploads/2022/10/YE1_Innovacionnaya-kardiologiya_5_2022.pdf. – Дата доступа: 14.02.2024.

31–А. Лукша, А. В. Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфного варианта T786C гена NOS3 среди детей с повышенным артериальным давлением / А. В. Лукша, Н. А. Максимович, О. В. Горчакова // Международная конференция «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии, 2022 : 19-20 окт. 2022 г. : гибридный формат : [тезисы] / Евраз. ассоц. кардиологов [и др.]. – [Б. м.], 2022. – С. 60.

32–А. Лукша, А. В. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции у детей с артериальной гипертензией [Электронный ресурс] / А. В. Лукша, Н. А. Максимович, Н. В. Миклаш // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 26 янв. 2023 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2023. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

33–А. Лукша, А. В. Изменение плазменного уровня серосодержащих аминокислот и их производных в зависимости от степени эндотелиальной дисфункции у детей с артериальной гипертензией / А. В. Лукша, Н. А. Максимович // Сборник тезисов XV юбилейного конгресса кардиологов Республики Казахстан. – Алматы, 1-2 июня 2023. – С. 4–5.

34–А. Лукша, А. В. Содержание гомоцистеина в плазме крови у детей с артериальной гипертензией / А. В. Лукша // Вестн. аритмологии. – 2023. – Прил. А : Сборник тезисов XV Международного конгресса «Кардиостим», 10–11 февраля 2023 года. – С. 117.

Инструкция по применению

35–А. Метод определения вероятности развития эссенциальной [первичной] гипертензии у детей с повышенным кровяным давлением при отсутствии диагноза гипертензии : инструкция по применению : утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 21.02.2023, № 131-1122 / А. В. Лукша, Н. А. Максимович, А. В. Наумов, Е. М. Дорошенко, А. В. Копыцкий. – Гродно : [б. и.], 2023. – 4 с.

РЭЗІЮМЭ

Лукша Аляксандр Віктаравіч

Эндатэліяльныя, малекулярна-генетычныя фактары, узровень серазмяшчальных амінакіслот і іх вытворных у дзяцей з артэрыяльнай гіпертэнзіяй

Ключавыя словы: артэрыяльная гіпертэнзія, эндатэліі, эндатэліяльная сінтаза аксідру азоту (NOS3), метылентэтрагідрэфалатрэдуктаза (MTHFR), серазмяшчальныя амінакіслоты, палімарфізм генаў, дзеці

Мэта даследавання: распрацаваць метады прагназавання рызыкі развіцця артэрыяльнай гіпертэнзіі (АГ) у дзяцей з высокім нармальным артэрыяльным ціскам на аснове даследавання вазаматорнай функцыі эндатэлію сасудаў, вызначэння актыўнасці эндатэліяльнай сінтазы аксідру азоту і ўзроўню стабільных метабалітаў аксідру азоту, канцэнтрацыі серазмяшчальных амінакіслот і іх вытворных, ідэнтыфікацыі малекулярна-генетычных маркераў.

Метады даследавання: клінічныя, інструментальныя, лабараторныя, малекулярна-генетычныя, статыстычныя.

Выкарыстаная апаратура: сутачны манітор «МЭКГ-ДП-НС-01», апаратна-праграмны комплекс «Імпекард-М», спектрафатометр «Solar», аўтаматычны ІФА-аналізатар «Sunrise Tecan», ВЭХ-храматограф «Agilent 1200», ампліфікатар «Rotor Gene-Q».

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Вызначаны асаблівасці парушэнняў вазаматорнай функцыі эндатэлію ў дзяцей з АГ, яе сувязь з узроўнем субстратаў сістэмы сінтэзу аксідру азоту і паказчыкамі сутачнага манітарыравання артэрыяльнага ціску. Атрыманы дадзеныя аб зменах узроўню серазмяшчальных амінакіслот і іх вытворных у плазме крыві ў дзяцей з АГ, выяўлена іх узаемасувязь з паказчыкам вазаматорнай функцыі эндатэлію і рызыкай развіцця АГ. Устаноўлены асаблівасці размеркавання генатыпаў і алеляў палімарфізмаў G894T і T786C гена NOS3, палімарфізмаў C677T і A1298C гена MTHFR, іх сувязь з лабараторнымі маркерамі метабалізму аксідру азоту і ўзроўнем гомацыстэіну. Вызначана асацыяцыя генатыпаў і алеляў дадзеных паліморфных варыянтаў генаў з рызыкай развіцця АГ. Распрацаваны метады вызначэння верагоднасці развіцця АГ у дзяцей з высокім нармальным артэрыяльным ціскам.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя вынікі могуць быць выкарыстаны для павышэння эфектыўнасці дыягностыкі і лячэння АГ.

Галіна прымянення: педыятрыя, кардыялогія.

РЕЗЮМЕ

Лукша Александр Викторович

Эндотелиальные, молекулярно-генетические факторы, уровень серосодержащих аминокислот и их производных у детей с артериальной гипертензией

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эндотелий, эндотелиальная синтаза оксида азота (NOS3), метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), серосодержащие аминокислоты, полиморфизм генов, дети

Цель исследования: разработать метод прогнозирования риска развития артериальной гипертензии (АГ) у детей с высоким нормальным артериальным давлением на основании исследования вазомоторной функции эндотелия сосудов, определения активности эндотелиальной синтазы оксида азота и уровня стабильных метаболитов оксида азота, концентрации серосодержащих аминокислот и их производных, идентификации молекулярно-генетических маркеров.

Методы исследования: клинические, инструментальные, лабораторные, молекулярно-генетические, статистические.

Использованная аппаратура: суточный монитор «МЭКГ-ДП-НС-01», аппаратно-программный комплекс «Импекард-М», спектрофотометр «Solar», автоматический ИФА-анализатор «Sunrise Tecan», ВЭЖХ-хроматограф «Agilent 1200», амплификатор «Rotor Gene-Q».

Результаты исследования и их новизна. Определены особенности нарушений вазомоторной функции эндотелия у детей с АГ, ее связь с уровнем субстратов системы синтеза оксида азота и показателями суточного мониторирования артериального давления. Получены данные об изменениях уровня серосодержащих аминокислот и их производных в плазме крови у детей с АГ, выявлена их взаимосвязь с показателем вазомоторной функции эндотелия и риском развития АГ. Установлены особенности распределения генотипов и аллелей полиморфизмов G894T и T786C гена NOS3, полиморфизмов C677T и A1298C гена MTHFR, их связь с лабораторными маркерами метаболизма оксида азота и уровнем гомоцистеина. Определена ассоциация генотипов и аллелей изучаемых полиморфных вариантов генов с риском развития АГ. Разработан метод определения вероятности развития АГ у детей с высоким нормальным артериальным давлением.

Рекомендации по использованию: полученные результаты могут быть использованы для повышения эффективности диагностики и лечения АГ.

Область применения: педиатрия, кардиология.

SUMMARY

Luksha Alexander Victorovich

Endothelial, molecular genetic factors, level of sulfur-containing amino acids and their derivatives in children with arterial hypertension

Keywords: arterial hypertension, endothelium, endothelial nitric oxide synthase (NOS3), methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), sulfur-containing amino acids, gene polymorphism, children

Aim of the study: to develop predictive development model of arterial hypertension (AH) in children with high normal blood pressure based on study of the endothelial vasomotor function, determination of endothelial nitric oxide synthase activity and level of nitric oxide stable metabolites, concentration of sulfur-containing amino acids and their derivatives, identification of molecular genetic markers.

Methods of the study: clinical, instrumental, laboratory, molecular genetic, statistical.

Equipment: 24-hour monitor «MEKG-DP-NS-01», hardware-software complex «Impecard-M», spectrophotometer «Solar», automatic ELISA analyser «Sunrise Tecan», Agilent 1200 HPLC system, the Rotor Gene-Q amplifier.

Research results and their novelty. The features of disorders of the vasomotor function of the endothelium in children with AH, its relationship with the level of markers of nitric oxide synthesis system and indicators of 24-hour blood pressure monitoring were determined. Data were obtained on changes in the level of sulfur-containing amino acids and their derivatives in the blood plasma in children with AH, their relationship with the indicator of vasomotor function of the endothelium and the risk of developing of AH. The features of the distribution of genotypes and alleles of the G894T and T786C polymorphisms of the NOS3 gene, the C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene, and their relationship with laboratory markers of nitric oxide metabolism and homocysteine content were established. The association of genotypes and alleles of the studied polymorphic variants of genes with the risk of developing AH was determined. A predictive development model of AH in children with high normal blood pressure has been developed.

Recommendations for application: the obtained results can be used to improve the effectiveness of diagnosis and treatment of AH.

Area of application: pediatrics, cardiology.



Научное издание

Лукша Александр Викторович

ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ,
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ,
УРОВЕНЬ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ
И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ У ДЕТЕЙ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Подписано в печать 26.04.2024
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman. Ризография.
Усл. печ. л. **1,40**. Уч.-изд. л. **1,51**. Тираж **60** экз. Заказ **61**.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013. Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.

